

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
de la
MACROGÉNITOSOMIE PRÉCOCE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

le 29 février 1944

par

RAYMOND CARBASSE

Ancien Externe des Hôpitaux de Montpellier

Interne Provisoire des Asiles de l'Hérault

né le 29 Juillet 1916 à Millau (Aveyron)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS DE LA THÈSE	{	MM. BOUDET, professeur, <i>Président.</i>	{	<i>Assesseurs</i>
		JANBON, professeur		
		BERT, agrégé.		
		Docteur LAFON.		

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(PIERRE ROUGE)

1944

**Contribution à l'étude
de la
Macrogénitosomie précoce**

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
de la
MACROGÉNITOSOMIE PRÉCOCE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

le 29 février 1944

par

RAYMOND CARBASSE

Ancien Externe des Hôpitaux de Montpellier

Interne Provisoire des Asiles de l'Hérault

né le 29 Juillet 1916 à Millau (Aveyron)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS DE LA THÈSE	{	MM. BOUDET, professeur, <i>Président.</i>	{	<i>Assesseurs</i>
		JANBON, professeur		
		BERT, agrégé.		
		Docteur LAFON.		

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

(PIERRE-ROUGE)

1944

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

PROFESSEURS

Chaires :

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	HÉDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGÈS.
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	L. RIMBAUD.
—	GIRAUD <i>doyen</i> .
Clinique chirurgicale	MASSABUAU, <i>assesseur</i> .
—	LAPÈYRE.
Clinique obstétricale	P. DELMAS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIÈRE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des malad. des enf. et hygiène du 1 ^{er} âge	BOUDET.
Clinique de dermato-syphiligraphie	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ÉTIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU
Clinique gynécologique	N.
Clinique ophtalmologique	DÉJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	TERRACOL.

Charges de cours :

Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.
Radiologie	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale	AIMES.

Professeurs honoraires

MM. TÉDENAT, BERTIN-SANS, CABANNES, GALAVIELLE,
VIREs, BOSC, VILLARD, GRYNFELT. RICHE

CHARGÉS D'ENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES

Chimie	MONNIER <i>agrégé</i> .	Clinique de la tuber- culose	VIDAL, <i>professeur</i> .
Microbiologie	CARRÈRE <i>agrégé</i> .	Pathologie chirur. ...	MOURGUE-
Histoire nat. médic.	HARANT, <i>agrégé</i> .	— —	MOLINES, <i>agr.</i>
Pharmacologie	HARANT, <i>agrégé</i> .	— —	TRUC, <i>agrégé</i> .
Pathologie médicale.	BOUCOMONT, <i>agr.</i>	Chirurgie expérim. ...	GUIBAL, <i>agrégé</i> .
— —	BERT, <i>agrégé</i> .	Médecine opératoire.	ROUX, <i>agrégé</i> .
Propédeutique médi.	P. RIMBAUD, <i>agr.</i>	Accouchements	CADÉRAS
Clinique interne	PUECH, <i>professeur</i> .	— — — — —	de KERLEAU, <i>agr.</i>
Clinique des malad. contagieuses	JANBON, <i>professeur</i> .	Stomatologie	HOUPERT <i>Dr. en méd.</i>

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Médecine	MM. P. RIMBAUD	Chirurgie	MM. MOURGUE-MOLINES
—	BOUCOMONT	—	GUIBAL,
—	BERT	—	ROUX
Chimie	LAFON, <i>chargé d'agr.</i>	Urologie	TRUC
Bactériologie	MONNIER.	Accouchements ...	CADÉRAS
Hist. nat. médic.	CARRÈRE.	— — — — —	DE KERLEAU
	HARANT.		



A MA FEMME

A MON FILS

A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUDET

*Qui nous a inspiré ce travail
et nous a fait l'honneur de présider
notre Jury de thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JANBON

*Dont nous avons été l'externe et
dont l'enseignement clinique nous
a été précieux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BERT

Qui nous a préparé à l'Externat.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAFON

*Qui a bien voulu accepter de
juger ce modeste travail.*

INTRODUCTION

La puberté est le passage de la seconde enfance à l'adolescence ; elle se traduit par un développement somatique, psychique et sexuel, des modifications du squelette et le développement musculaire ; les modifications sexuelles sont l'apparition des caractères sexuels principaux : développement du tractus génital et des caractères sexuels secondaires ; morphologie générale ; disposition de la pilosité et, chez la fillette, développement des seins.

Chez le garçon, entre treize et quinze ans en moyenne, les glandes génitales se développent ainsi que la verge ; le phimosis infantile s'efface ; l'érection et l'éjaculation deviennent possibles. Ce sont là les caractères sexuels principaux ; en même temps, souvent même avant, surviennent les caractères sexuels secondaires : pilosité du pubis, des aisselles, barbe et moustache et mue de la voix ; le bassin est relativement étroit, la musculature est développée, l'intelligence s'oriente vers le type adulte et l'instinct sexuel normal apparaît.

Chez la fillette, vers douze à treize ans, on voit d'abord se développer une pilosité du pubis à limite supérieure rectiligne, les seins se développent puis ce sont les premières règles tra-

duisant la première ponte ovulaire, puis les poils axillaires poussent, le bassin s'élargit, les organes génitaux se développent, l'instinct sexuel apparaît et l'instinct maternel se confirme.

Si cette puberté débute en moyenne vers douze ans, il existe de nombreuses variations individuelles : les races nordiques font leur puberté plus tard que les races méridionales, les petites citadines ont leurs règles plus tard que les fillettes habitant la campagne, mais, du moins dans nos régions, la puberté ne commence pas avant neuf ans.

Mais on voit des sujets réaliser un syndrome auquel Pelizzi a donné le nom de *macrogénitosomie précoce* et qui comprend les éléments suivants :

— 1^o Apparition précoce des caractères sexuels secondaires : pilosité du pubis, pilosité axillaire, barbe et moustache, mue de la voix.

Chez la fillette, pilosité axillaire à limite supérieure rectiligne et développement des seins.

— 2^o Développement anormalement précoce des organes génitaux externes.

— 3^o Accroissement de la taille précoce, le plus souvent harmonique avec hypersthénie ; le buste est relativement développé, la soudure des épiphyses est elle aussi précoce et le sujet, s'il parvient à l'âge adulte, ne sera pas un géant.

La dentition peut être précoce ou au contraire correspondre à l'âge.

Pélizzi attribuait ce syndrome à une tumeur de l'épiphyse et il y faisait rentrer les signes d'hypertension intracrânienne : céphalée, vomissements, somnolence, troubles mentaux, troubles oculaires et signes de localisation (syndrome de Parinaud).

Pendant quelque temps sa théorie fut admise et sembla être confirmée par l'expérimentation et la clinique, mais on découvrit des cas où la triade de Pelizzi ne s'accompagnait d'au-

cune lésion de l'épiphyse. On incrimina alors la corticosurrénale, les glandes génitales, un simple trouble de la folliculogénèse sous l'influence de l'hypophyse ; actuellement on semble admettre une origine neuro-endocrinienne avec altération des parois du troisième ventricule.

Or, nous avons eu l'occasion de voir dans le service de clinique infantile de Monsieur le Professeur BOUDET un cas de macrogénitosomie.

Nous voudrions, après avoir rapporté cette observation, passer rapidement en revue les diverses pathogénies qui ont été proposées pour expliquer l'origine de ce syndrome et essayer de dégager l'orientation actuelle de cette pathogénie.

Un pareil syndrome n'est pas obligatoirement lié à une altération limitée à un organe donné ; il peut être dû à un trouble fonctionnel ; il peut être dû à des atteintes multiples de plusieurs organes.

Cependant, on a invoqué à l'origine du syndrome des lésions, soit de l'épiphyse, soit des capsules surrénales, soit des gonades et de l'hypophyse, soit enfin des altérations anatomiques ou fonctionnelles des centres nerveux.

OBSERVATION

Le 10 janvier 1944, entrant dans le Service de Monsieur le Professeur BOUDET, la petite S.D. née le 27 mai 1940.

Ses parents avaient constaté la semaine précédente une hémorragie génitale.

Dans ses antécédents personnels on ne relève que la rougeole et la varicelle ; allaitement maternel jusqu'au quatrième mois.

Du côté de ses antécédents familiaux, sa mère a été réglée à 16 ans, elle aurait présenté à deux reprises un épisode de délire de persécution, la malade a un frère de huit mois et une sœur de deux ans en bonne santé. Père en bonne santé également. Grands-parents paternels morts de tuberculose pulmonaire.

A l'examen de la petite malade on est frappé par son aspect de femme en miniature, son développement génital et mammaire et sa taille ; la triade de Pelizzi est ici au complet :

— 1^o Accroissement harmonique, taille 102 centimètres, taille qui serait normale pour un enfant de cinq ans et huit mois. Poids 19 kilos 800, ce qui correspond à sept ans ; musculature développée.

Voici les chiffres des diverses mensurations :

tour du crâne	49 centimètres
périmètre thoracique	63,5
buste	58,5
envergure	94,5

En somme, hypertrophie de poids ; accroissement de la taille réel mais moins important ; crâne relativement petit ; buste relativement plus développé que les membres.

Une radiographie des poignets et des genoux n'a pas montré de lésion osseuse mais un développement osseux correspondant à celui d'un enfant d'environ huit ans.

— 2^o Développement anormal des organes génitaux externes et des caractères sexuels secondaires. Les organes génitaux sont en effet comparables à ceux d'une femme adulte, la pilosité du pubis existe, les seins sont bien développés, l'aérole est marquée, les mamelons sont ombiliqués, la glande est volumineuse.

Au toucher rectal on trouve un corps utérin de petit volume en position indifférente, le volume utérin est plus petit que ne pourrait le faire prévoir l'aspect des organes génitaux externes, les annexes ne sont pas perçues.

Le cœur et les poumons sont normaux, la tension artérielle est de 9-5.

Abdomen souple non douloureux, foie débordant de un travers de doigt, pas de grosse rate ; thyroïde non perceptible, première denture au complet, l'examen du système nerveux n'a montré que de la vivacité des réflexes.

Il n'y a pas de signes d'hypertension intracrânienne : pas de troubles fonctionnels, pas de céphalées, ni de vomissements, pas de signes oculaires, le fond de l'œil est normal.

La ponction lombaire a donné au claude une tension de 15 ; pas de blocage.

Albuminorachie	0,15
Chlorure	7,3
Glucose	0,5

Il y a moins de 1 élément par millimètre cube.

La radiographie du crâne n'a rien montré d'anormal, la réaction de Bordet Wasserman est négative dans le sang et dans le L.C.R., la glycémie est de 1,07; dans les urines traces d'albumine.

Métabolisme basal $\frac{45 \text{ Cal.}}{\text{n}^2 \text{ h}}$ ce qui correspond à un âge de treize ans.

Ce résultat est très intéressant; il tend à prouver que, dans ce cas au moins, la macrogénitosomie précoce n'est pas une simple modification de l'aspect extérieur mais correspond à une modification profonde et réelle de tout l'organisme.

Enfin, une radiographie de la région lombaire n'a pas montré d'images anormales dans la région des capsules surrénales.

L'intelligence de la petite malade est normale pour son âge.

Malheureusement les circonstances actuelles ont rendu impossible toutes recherches sur les hormones et en particulier sur la folliculine.

Quelle origine peut-on envisager à propos de cette observation?

Origine épiphysaire? nous n'avons aucun signe permettant d'y penser à moins qu'on envisage la théorie d'une tumeur encore latente.

Origine surrénale? aucun signe encore ne permet d'y penser.

Origine ovarienne? on n'a pas trouvé de tumeur.

Origine nerveuse? aucun signe clinique, aucun résultat de laboratoire n'oriente vers les noyaux neurovégétatifs du mésodiencephale; peut-être s'agit-il simplement d'une hyperactivité de l'hypophyse avec production de prolane A donnant de l'hyperovarie et de l'hyperfolliculinémie.

Le pronostic est incertain: mort rapide par tumeur ou cachexie; existence normale avec simplement vie génitale précoce; régression des signes sexuels et reprise à l'âge normal d'une puberté ordinaire.





La petite malade vue de face.



La petite malade vue de profil.



La petite malade à côté d'une enfant normale du même âge.

LA MACROGÉNITOSOMIE PRÉCOCE EST-ELLE DUE A UNE LÉSION DE L'ÉPIPHYSE.

On a d'abord pensé que l'épiphyse fabriquait un corps qui freinait le développement sexuel.

Cette opinion se basait d'abord sur des expériences : en 1912, FOA enlève l'épiphyse à des poussins de trois semaines et voit un développement rapide des caractères sexuels. En 1913, SARTESCHI obtient le même résultat chez le chien et le lapin ; en 1916, HORRAX observe le même résultat sur le cobaye ; de même CLEMENTE opérant sur la poule et sur la femelle du rat.

Des expériences d'injection ou d'ingestion d'extrait d'épiphyse semblent retarder la croissance et la maturation sexuelle, c'est ce que voit PELIZZI en injectant dans les veines du lapin des extraits d'épiphyse. DEL PRIOR obtient le même résultat mais chez les mâles seulement. MAC CORD et ALLEN en donnant de la poudre d'épiphyse retardent les métamorphoses de la larve de l'amblyostome ; BERBLINGER sur le rat, SISSON et FINNEY sur le rat nourri avec des épiphyses de veaux observent un retard somatique et sexuel.

Tous ces faits semblent démontrer que l'épiphyse freine le développement sexuel et somatique ; on pourrait admettre que sa destruction par une tumeur supprime ce frein.

Passons maintenant aux faits cliniques :

GUTZEIT, le premier, avait vu, en 1896, une pilosité du pubis coïncider, chez un garçon de 7 ans, avec un tératome de l'épiphyse ; en 1898, HEUBNER chez un garçon de 4 ans ; OGLE en 1899, HOLZHAVER, en 1903, observent chez des garçons de trois ans une puberté précoce avec une tumeur de l'épiphyse ; en 1909, FRANKL, HOCHWART rapporte l'observation d'un garçon de 5 ans avec puberté précoce, accroissement de la taille, précocité intellectuelle, et tératome de l'épiphyse. MARBURG considère le syndrome comme dû à une insuffisance de l'épiphyse.

RAYMOND et CLAUDE en 1910, citent le cas d'un garçon de 10 ans à pilosité précoce, à taille trop développée, qui était porteur d'un kyste de la glande pinéale.

JOSEPHY a vu l'épiphyse détruite par des granulations miliaires.

JACOBIE a constaté, au cours d'une macrogénitosomie, une métastase sur l'épiphyse d'un cancer de la peau.

HEUYER et VOGT citent le cas d'un garçon de 6 ans dont la taille était celle d'un enfant de 12 ans et dont les organes génitaux étaient ceux d'un adulte, il n'y avait pas de signes clinique de tumeur cérébrale, le fond d'œil était normal, mais la radiographie montrait une petite masse calcifiée qui semblait être l'épiphyse.

KULIGOWSKI a observé un garçon de 5 ans qui mesurait un mètre 35, et chez qui la triade de Pélizzi s'accompagnait d'hypertension intracranienne et d'hydrocéphalie. A l'autopsie, il trouva un tératome de l'épiphyse.

En 1914, NICOLAI rapporte un cas de macrogénitosomie chez une fillette de 10 ans. Il n'y a pas eu de vérification, mais la tumeur de l'épiphyse semblait probable et il y avait une déviation conjuguée des globes oculaires dans le sens vertical.

FEIN rapporte le cas d'une fille de 6 ans chez qui il admet une tumeur de l'épiphyse latente.

En effet ce qui ajoute à la difficulté c'est que les signes de tumeur cérébrale peuvent ne se manifester que quelque temps après le syndrome de macrogénitosomie.

Pourtant l'accord est loin d'être fait sur le rôle de l'épiphyse.

Au point de vue expérimental CRISTEA enlève l'épiphyse à de jeunes lapins et obtient au contraire un retard de la maturité sexuelle. De même KOHLMER expérimentant sur le rat; FOA et SARTESCHI, n'ont rien obtenu en enlevant l'épiphyse à la femelle du cobaye. EXNER et BOSE sur le lapin; DANDY sur le chien n'observent aucun résultat probant.

Au point de vue clinique RAYMOND et CLAUDE rapportent dix cas de pinéalome avec confirmation histopathologique sans qu'il y ait un syndrome de macrogénitosomie.

Bien plus, KRABBE cite le cas d'un garçon de 15 ans, qui présentait un retard de puberté avec un tératome de l'épiphyse vérifié au point de vue histopathologique.

En 1924, SCHMALZ décrit une macrogénitosomie chez un garçon de 12 ans. L'épiphyse est intacte mais il y a une tumeur du troisième ventricule.

En 1925, HORRAX rapporte 5 cas de tumeurs de l'épiphyse avant la puberté et sur ces 5 cas il n'y avait que deux macrogénitosomies.

En 1929, GLAZER fait des constatations analogues.

Nous verrons plus loin des exemples semblables.

Il semble donc qu'il faille abandonner la théorie selon laquelle l'épiphyse produit une substance qui freine le développement somatique et sexuel.

Pourtant, dans un certain nombre de cas, les tumeurs de l'épiphyse sont en cause par l'intermédiaire d'un autre mécanisme : ASKANAZY admet que c'est la nature embryonnaire de la tumeur qui provoque le syndrome de macrogénitosomie. Nous retrouverons cette explication lorsque nous parlerons des tumeurs des gonades et des surrénales.

Par ailleurs une tumeur de l'épiphyse peut agir à distance sur l'hypophyse. Elle peut encore agir par destruction ou compression des centres céphaliques voisins en particulier la région du troisième ventricule. Peut-être enfin agit-elle simplement par hydrocéphalie et blocage de l'aqueduc de Sylvius.

LA MACROGÉNITOSOMIE PRÉCOCE DANS LES TUMEURS DE LA SURRÉNALE

L'expérience a prouvé les relations qui existent entre la surrénale et l'hypophyse dont le lobe antérieur tient sous sa dépendance le développement des glandes génitales qui régissent à leur tour la maturité sexuelle.

D'autre part, testicule et surrénale ont la même origine wolfienne. Les spongiocytes de la corticosurrénale ressemblent beaucoup aux cellules interstitielles.

Les extraits de cortex ont une action voisine de celle de l'androstéron. Il est donc possible que des tumeurs de la corticosurrénale déclenchent une puberté précoce ; le tableau est d'ailleurs un peu différent de celui de la macrogénitosomie.

APERT, cite le cas déjà ancien de TILESUS : fillette réglée à 3 ans, développement adipeux avec aspect de vieillard, développement pileux sur tout le corps ; hydrocéphalie ; mort à 4 ans ; à l'autopsie tumeur de la surrénale gauche.

MOGGI cité par APERT, raconte l'histoire d'une fillette qui à 8 mois présenta de la pilosité du pubis puis de l'hirsutisme ; le clitoris était très développé, il y avait des règles irrégulières ; les seins n'étaient pas développés ; on enleva une tumeur de la corticosurrénale et la pilosité du pubis disparut.

GAUDIER rapporte le cas d'une fille de 4 ans, réglée, dont les organes génitaux externes et les seins étaient ceux d'une adulte ; à l'opération on trouva un adénome sur une surrenale aberrante ; après l'opération on vit disparaître les signes de puberté précoce.

De nombreuses observations du même genre ont permis de définir un syndrome surreno-génital ou syndrome d'Apert-Gallais, constitué par des manifestations dystrophiques et génitales et lié au développement de tumeur de la cortico-surrénale.

Ce syndrome se présente soit sous forme de pseudohermaphrodisme qui ne nous intéresse pas ici car la puberté s'y produit en général à l'âge normal soit sous forme de virilisme surrenal post ou prépubertaire. C'est cette dernière forme qui nous intéresse.

Chez le garçon l'accroissement de la taille et le développement des organes génitaux externes s'accompagnent d'adiposité et d'hirsutisme ; chez la petite fille également ; notons que chez elle l'hypertrophie du clitoris est très marquée.

Dans les deux sexes l'intelligence reste puérile ou même est retardée ; en général l'instinct sexuel n'apparaît pas.

Les lésions de la corticosurrénale qui accompagnent ce syndrome consistent le plus souvent en épithélioma. On a vu cet épithélioma siéger sur des capsules surrenales aberrantes.

Comment interpréter ces faits dans le cadre de notre étude.

Remarquons que dans les cas publiés si nous avons un accroissement de la taille et un développement sexuel précoce il y a le plus souvent tendance à un état intersexuel et chez la fillette par exemple c'est surtout sur l'homologue de la verge le clitoris que porte le développement. D'autre part le développement pileux dépasse la normale et aboutit dans les deux sexes, à l'hirsutisme.

L'interprétation pathogénique du syndrome génito-surrenal est délicate. Nous citerons ici les conclusions de SAINTON, SIMONET et BROUHA.

1^o) La corticosurrénale aurait une action stimulante sur les glandes génitales. Dans les deux sexes, les glandes inter-

stitielles auraient normalement un hermaphrodisme en puissance. MARANON admet l'action stimulante bisexuelle de la surrénale. Pour VINES la corticosurrénale serait une glande supplémentaire bisexuelle.

2^o) Pour KRABBE, il y aurait dans la corticale de la femme des cellules interstitielles mâles incluses qui se développeraient avec la tumeur.

3^o) L'hyperépiphrie ne serait pas seule en cause et il y aurait en même temps une hypersécrétion hypophysaire excitant la surrénale.

LA MACROGÉNITOSOMIE EST-ELLE DUE A UNE TUMEUR DES GLANDES GÉNITALES

GAUDIER rapporte les observations suivantes :

1^o) Fillette réglée à 9 ans. A 11 ans mesure 147 cm. Pilosité pubienne abondante ; les seins sont peu développés ; l'utérus est de volume adulte. Grosse tumeur abdominale, mort. A l'autopsie, cysto-sarcome de l'ovaire droit.

2^o) Fillette réglée à 7 ans ; à ce moment taille d'une enfant de 12 ans, seins bien développés, organes génitaux externes d'adulte. Après la mort on trouva un sarcome de l'ovaire.

3^o) Fillette d'un an et demi, réglée, vulve développée, seins volumineux, utérus analogue à celui d'une fillette de quatorze ans, pilosité pubienne. A l'autopsie, sarcome de l'ovaire.

4^o) Fillette de quatre ans, réglée à trois ans, vulve développée, utérus correspondant à celui d'une femme de vingt ans, mais absence de pilosité pubienne. Opérée d'une tumeur colloïde de l'ovaire.

Observation de GERALD KEATINGE :

Fillette de 7 ans réglée régulièrement, se insdéveloppés, pilosité pubienne, utérus de type adulte ; taille normale ; à l'opération, on trouve, un kyste dermoïde de l'ovaire avec présence de cicatrices de follicules de GRAAF. Guérison. Suppression des règles. Disparition des seins et de la pilosité pubienne. La puberté normale s'est produite par la suite à l'âge de 12 ans.

Observation de CHRESTMORE :

Fillette réglée à trois ans et 7 mois, seins volumineux et pilosité pubienne, taille correspondant à un âge de 8 ans. Opérée d'un sarcome de l'ovaire.

De la pièce opératoire on a tiré des extraits qui, injectés au rat et à la souris, accélèrent nettement la maturation sexuelle.

L'enfant a guéri et on a vu rapidement disparaître les règles et les caractères sexuels secondaires.

Observation de SIEGMUND :

Fillette de 6 ans, taille 1 m. 22, seins, pilosité et vulve correspondant à un début de puberté. L'utérus est comparable à celui d'une enfant de 14 ans. Dans les urines il y a 60 mille unités d'hormone de maturation. L'ovaire présente un tératome embryonnaire.

Chez le garçon les observations de SACCHI en 1895, de PRIAMI et ROWLAND, en 1929, de STEWART, en 1936, montrent aussi l'association du syndrome de puberté précoce avec des tumeurs de l'intersticielle en particulier des tératomes.

Cependant c'est chez la fillette qu'on a relevé le plus grand nombre d'observations.

Comment peut-on interpréter ces faits :

L'ovaire considérée comme glande à sécrétion interne est en synergie glandulaire étroite avec le lobe antérieur de l'hypophyse.

Résumons ce mécanisme hormonal :

L'ovaire produit deux hormones :

1^o) *La folliculine*. Cette hormone donne les caractères sexuels secondaires : modification des seins, développement de l'utérus, du vagin et probablement aussi disposition à type féminin de la pilosité pubienne. Cette hormone tient aussi sous sa dépendance les caractères sexuels psychiques.

Elle est l'homologue de l'hormone génitale mâle.

2^o) *La lutéine* : hormone de reproduction sans équivalent chez l'homme.

On admet qu'au cours de la vie génitale de la femme, il y aurait alternance et balancement entre l'action de la folliculine et celle de la lutéine.

Quoiqu'il en soit, ce qui nous intéresse au cours de cette étude, c'est que la folliculine tient sous sa dépendance le développement d'une partie de la triade de Pelizzi : développement des organes génitaux externes et apparition des caractères sexuels secondaires.

Mais ASCHEIM et ZONDECK ainsi que SMITH et ENGLE ont démontré que les 2 hormones de l'ovaire ne peuvent être produites que sur l'ordre du lobe antérieur de l'hypophyse. Cet ordre consiste en une hormone, prolane de ZONDECK ou gonadostimuline d'Aron qui en réalité est probablement double et comprendrait les deux corps suivants :

1^o) *Prolan A* ou hormone hypophysaire de maturation qui d'une part provoque la maturation et l'éclatement des follicules de GRAAF, et d'autre part provoque la sécrétion de folliculine par l'ovaire.

2^o) *Prolan B* qui provoque la formation de lutéine par le corps jaune.

Au cours du cycle menstruel et de la vie génitale de la femme il existe un balancement entre ces hormones.

En résumé l'association hypophyse ovaire tient sous sa dépendance :

par le prolan A, la maturation du follicule de GRAAF ;

par la folliculine, l'apparition des seins, le développement du tractus génital, l'apparition du psychisme sexuel et la pilosité. En somme, l'association ovaire-hypophyse commande par ses hormones l'apparition des phénomènes de la puberté.

On comprendrait donc qu'une activité prématurée de l'ovaire sous la dépendance d'une activité prématurée de l'hypophyse puisse donner un syndrome de puberté précoce.

Or on a retrouvé dans l'urine, au cours de tumeurs malignes de l'ovaire, une substance voisine de la folliculine et ayant les mêmes effets physiologiques. Cette hormone se retrouverait dans la sécrétion kystique des tumeurs ; pour ASKANAZY, cette hormone serait fonction, non pas de l'organe affecté par la tumeur, mais fonction de la nature de cette tumeur elle-même qui d'ailleurs arrive souvent à détruire l'ovaire. C'est l'origine embryonnaire de la tumeur qui serait en cause dans la production de cette hormone voisine de la folliculine.

D'ailleurs cette production précoce de prolan A et de folliculine a été vérifiée dans l'observation suivante publiée en 1934 par MILHIT et PAPAIOANNOU :

Il s'agit d'une fillette réglée à 15 mois et qui à trente et un mois mesurait 102 cm. de hauteur et pesait 19 kilos 800 ; elle ne présentait aucun signe de tumeur. Dans ses urines, les auteurs ont retrouvé l'hormone de maturation au taux d'élimination de la femme adulte. Quinze jours après les règles il y avait dans les urines 5 U.S. de folliculine par litre. Il y avait 20 unités d'hormone de maturation alors que le taux normal chez la femme adulte est de 12 environ.

Conclusion : dans le cas où il existe une tumeur de l'ovaire on peut admettre que cette tumeur, en particulier si elle est de nature embryonnaire, secrète en abondance une hormone voi-

sine de la folliculine, hormone qui déclancherait l'apparition des caractères sexuels secondaires.

Dans les cas où aucune tumeur de l'ovaire n'est décelable, on peut encore admettre qu'il s'agit d'une tumeur encore latente et qui ne se révélera que plus tard.

Sinon, il faut admettre un simple trouble fonctionnel avec hyperfolliculinémie et hyperproduction de prolan A.

MORICARD et BIZÉ en 1942 se contentent d'admettre que l'ovaire est anormalement sensible à l'action gonadotrope.

Chez le garçon il existerait un mécanisme hormonal comparable mais ne comprenant que les équivalents du prolan A et de la folliculine.

Cependant, ce mécanisme serait insuffisant pour expliquer comment, au syndrome de puberté précoce, vient s'ajouter le syndrome de croissance exagérée harmonique pour constituer la triade de la macrogénitosomie précoce.

L'hypophyse tient semble-t-il également sous sa dépendance le développement statural de l'individu et l'on pourrait admettre un trouble hypophysaire portant sur plusieurs fonctions à la fois.

D'ailleurs il faut remonter plus loin que l'hypophyse et l'ovaire. Déjà en 1932, DORN et JUNKMANN ont découvert que la production des hormones de l'hypophyse est sous la dépendance d'un centre sexuel nerveux primordial dont la situation exacte n'est pas encore connue mais qui siègerait peut-être dans le plancher du troisième ventricule.

Et nous allons à présent envisager pour la macrogénitosomie une hypothèse pathogénique plus récente et qui semble mieux expliquer les dernières observations recueillies : la théorie nerveuse de l'origine de la macrogénitosomie.

THÉORIE NERVEUSE DE LA MACROGÉNITOSOMIE

Nous avons vu qu'il existait un certain nombre d'observations ou, indiscutablement, il y avait coïncidence d'un syndrome de macrogénitosomie et d'une tumeur de l'épiphyse. Les premiers auteurs qui avaient étudié cette question croyaient que c'était le trouble apporté au fonctionnement de l'épiphyse qui était en cause. Actuellement, on pense plutôt que la localisation de la tumeur sur l'épiphyse n'est pas nécessaire pour entraîner le syndrome de macrogénitosomie ; en effet, nous avons vu qu'il existe un certain nombre de cas où l'épiphyse était normale.

Dans les cas où une tumeur de l'épiphyse coïncide avec un syndrome de Pélizzi, il semble que c'est uniquement par son volume et par les compressions qu'elle entraîne, que cette tumeur de l'épiphyse est à l'origine de la macrogénitosomie.

Rappelons en effet rapidement les rapports de la glande pinéale :

Elle est en rapport avec les tubercules quadrijumeaux et par cela même avec les voies optiques et acoustiques ; les noyaux du moteur oculaire commun peuvent être atteints par

une tumeur de l'épiphyse ; la glande pinéale est au-dessous et en avant du corps calleux ; enfin elle commande la communication du liquide céphalorachidien entre le troisième et le quatrième ventricule ; elle est sous-jacente aux veines de GALLIEN et ses tumeurs peuvent gêner la circulation du liquide céphalorachidien ainsi que la circulation veineuse cérébrale.

Les importants rapports qu'elle présente expliquent que, même si on lui refuse toute valeur endocrine, la glande pinéale peut par ses tumeurs réagir par simple compression sur les éléments nerveux ou circulatoires qui l'entourent.

Les observations de macrogénitosomie avec tumeur de l'épiphyse ne sont donc pas incompatibles avec la théorie nerveuse.

D'autre part, depuis une vingtaine d'années, de nombreux cas ont été publiés où la macrogénitosomie s'accompagnait de lésions diverses nerveuses. Nous allons en citer quelques-unes.

En 1916, MATIROLO et BERTOLOTI publient l'observation suivante : garçon âgé de 7 ans ; organes génitaux d'adolescent, pilosité pubienne, accroissement exagéré de la taille ; dans les antécédents, on relève une méningite qui a été suivie de plusieurs épisodes convulsifs. Il y a de l'hydrocéphalie chronique. Il n'existe pas de lésion décelable de la glande pinéale.

En 1922, KRABBE cite un syndrome de macrogénitosomie avec glande pinéale intacte mais présence d'un gliome des tubercules mammillaires.

Il rapporte par ailleurs deux cas de macrogénitosomie accompagnée de crises comitiales et d'idiotie.

A l'autopsie il constate les lésions suivantes : sclérose tubéreuse ; hyperplasie des glandes génitales ; intégrité macroscopique et microscopique de l'épiphyse et de l'hypophyse ; il y a de l'hydrocéphalie ventriculaire.

KRABBE cite encore une observation de WELTZER : fillette réglée à 6 ans, organes génitaux d'adulte, pilosité pubienne,

strabisme, imbecilité, crises de convulsions. Comme lésion une hydrocéphalie très importante.

En 1924, SCHMALZ chez un enfant atteint de macrogénitosomie précoce a trouvé une tumeur du plancher du troisième ventricule.

En 1927, WIELAND trouve également une tumeur du troisième ventricule, un carcinome, à l'autopsie d'un garçon de quatre ans et demi, chez qui, le syndrome macrogénitosomie s'était accompagné de polyurie, de polydipsie et d'accès de somnolence.

En 1928, HORRAX et BAILEY observent un cas de macrogénitosomie, chez un garçon de 4 ans. Il y avait de l'adiposité généralisée et de la polyurie. La glande pinéale était normale, mais il y avait une tumeur du troisième ventricule, un ganglioneurome.

En 1930, CORNIL et HENNEQUIN, voient une macrogénitosomie chez un garçon de 7 ans atteint d'hydrocéphalie congénitale ; le malade présentait en outre un hémitreblement statique des membres.

En 1931, HEUYER, LHERMITTE, DE MARTEL et VOGT observent le cas suivant : garçon de 6 ans présentant un syndrome de macrogénitosomie, à l'opération on trouva la glande pinéale intacte mais il y avait une tumeur des tubercules mamillaires, un épendymogliome, qui comprimait le tuber.

THOMAS et SCHAEFFER voient un garçon de 11 ans atteint d'hydrocéphalie progressive qui présenta brusquement une hyperplasie sexuelle très rapide. A l'autopsie, on constata que l'épiphyse et l'hypophyse étaient normales au point de vue macroscopique et microscopique ; il y avait des lésions chroniques de la région infundibulotubérienne.

En 1936, TOMASINO relève dans les antécédents d'une fillette atteinte de macrogénitosomie précoce, une encéphalopathie infantile, un traumatisme cranien à l'âge de 3 ans ; la petite malade était en outre une hérédosyphilitique.

En 1938, nous citerons les observations suivantes :

FISHART : garçon de 7 ans $\frac{1}{2}$. Verge d'un enfant de 12 ans mais testicules infantiles. Pilosité pubienne très développée. barbe et moustache. Taille 1 m. 44. Démence. L'examen du liquide céphalorachidien, la radiographie du crâne et l'encéphalographie ne montrent rien d'anormal. Il existe des accès tonico-cloniques suivis de sommeil. Il y a enfin des troubles du métabolisme : la glycémie est très basse. L'auteur pense à une atteinte infectieuse du mésodiencephale.

LHERMITTE présente les trois observations suivantes :

10) Garçon de 14 ans ; convalescent d'encéphalite épidémique et qui présente comme séquelles :

des attaques de sommeil,
des hallucinations,
un syndrome de macrogénitosomie précoce.

Or, l'encéphalite ne lèse ni l'épiphyse ni l'hypophyse et l'auteur admet qu'une infection neurotrope suffit à donner un syndrome de macrogénitosomie précoce.

20) Garçon de 11 ans ; à 8 ans, fracture du crâne à la suite de quoi s'est développée une hydrocéphalie chronique.

Il existe un syndrome de macrogénitosomie précoce assez net qui est attribué à une modification des parois du troisième ventricule sous l'influence de l'hydrocéphalie.

30) Garçon de 6 ans. Taille et développement musculaire d'un enfant de 13 ans. Le développement des caractères sexuels principaux et secondaires correspond à un âge de 14 ans.

A l'autopsie l'épiphyse était entièrement normale mais il y avait un épendymogliome des tubercules mammillaires.

En 1939, nous citerons les observations suivantes : LESNE et MAILLET : garçon de 1 an, poids et taille de 2 ans ; mais développement des organes génitaux externes correspondant à un âge de 13 ans. Il n'y a pas de signe net de tumeur cérébrale, mais on note des absences cérébrales fréquentes accompagnées de chute.

A l'opération on trouve une tumeur située entre la carotide interne droite et la tige pituitaire.

GARCIN, VARAY et HADJI-DIMO invoquent une infection neurotrope localisée sur le mésodiencephale à l'occasion du cas d'une fillette de 8 ans chez laquelle le syndrome de macrogénitosomie s'accompagnait d'hypersomnie et de crises comitiales.

En 1942, CLEMENT, PUECH et Mademoiselle DELON publient le cas suivant : garçon de 7 ans ; taille 1 m. 25, poids 27 kgs les organes génitaux correspondent à un âge de 15 ans ; le crâne est volumineux il y a du retard intellectuel. Atrophie optique, bilatérale.

La radiographie du crâne montrait un élargissement des sutures, des impressions digitales ; la selle turcique était aplatie. La ventriculographie montrait une dilatation du troisième ventricule dont la partie antérieure semblait amputée. L'opération permit d'enlever un astrocytome de la région opto-chiasmatique du volume d'une mandarine qui comprimait la partie antérieure du troisième ventricule ainsi que la protubérance.

En 1943, ce sont les observations de :

DUPERIE et GEORGE : garçon de 6 ans ; organes génitaux de 16 ans ; il n'y a pas d'hypertension intracrânienne, mais il existe des troubles oculaires réalisant le syndrome de PARINAUD, l'intelligence du petit malade semble vive.

ROUDINESCO et LARROQUE : garçon de 11 ans ; les organes génitaux et les caractères sexuels secondaires sont ceux d'un garçon de 16 ans ; au contraire, le niveau intellectuel est à peine celui d'un enfant de 8 ans. En outre, le malade présente un syndrome cérébello-spasmodique et de la paraplégie. Il existe une hydrocéphalie ancienne et la radiographie du crâne montre des impressions digitales. Il n'y a pas de signes oculaires ; les auteurs invoquent une épendymite infectieuse.

CONSTANTINESCO, DORIOS et JERCEA : garçon de 12 ans : à la suite d'une scarlatine apparition de macrogénitosomie et accès d'excitation maniaque. Les auteurs pensent à une atteinte encéphalitique.

Citons enfin les observations suivantes : VICKERS et TIDSNEL : garçon de 8 ans. Macrogénitosomie précoce. Tumeur du plancher du troisième ventricule englobant l'infundibulotuber et les tubercules mammillaires.

HEILMANN et RUCKART : garçon de 12 ans. Tumeur de l'aqueduc et du troisième ventricule.

LE MARQUAND et RUSSEL : garçon de 4 ans, tumeur de la région des tubercules mammillaires.

BAYLEY : garçon de 3 ans ; tumeur du troisième ventricule.

CASTEX et MALAMAND : fille de 8 ans ; triade de Pelizzi, hydrocéphalie.

GANISO et MAROTTA : fille de 10 ans, réglée, seins, vulve et pilosité pubienne développés ; à 8 mois, à la suite d'une méningite il est apparu une hydrocéphalie chronique.

Enfin nous citerons l'observation de HOOFT, DIERICKX et CIETERS : enfant de 2 ans : puberté précoce apparue au septième mois ; puberté à type isosexuel ; hyperchlolestérinémie et hyperglycémie.

On a trouvé une hyperplasie portant sur un seul tubercule mammillaire, le gauche.

Au total, sur les 29 observations que nous avons citées, il s'agit de tumeurs du troisième ventricule dans un quart des cas environ : 6 tumeurs du troisième ventricule proprement dit ; une tumeur de la région optochiasmatique ayant envahi toute la partie antérieure du troisième ventricule.

Par ailleurs quand il y a une hydrocéphalie importante on peut incriminer une distension de ce troisième ventricule et nous avons vu que dans un cas au moins la ventriculographie avait confirmé cette dilatation.

On trouve également 5 cas de tumeur des tubercules mammillaires. La région infundibuloturérienne est atteinte une fois par une tumeur, 3 fois par la sclérose. Enfin, dans certains cas, les auteurs admettent une atteinte simplement infectieuse

des centres mésodiencéphaliques en particulier à la suite de l'encéphalique épidémique.

Nous voyons donc quelle importance de plus en plus grande est attribué par les auteurs modernes dans la pathogénie de la macrogénitosomie au mésodiencéphale. Il semble encore difficile de préciser quelle est la région exacte à incriminer mais c'est probablement la plancher du troisième ventricule.

Par ailleurs, on pense que l'hypophyse est sous la dépendance d'un centre nerveux mésodiencéphalique. Les lésions de ce centre nerveux réagissent sur le fonctionnement de l'hypophyse et l'hypophyse réagit à son tour sur les glandes génitales ; il existe donc un mécanisme mixte, neuroendocrinien qui est sous la dépendance de ce centre sexuel nerveux primordial.

CONCLUSION

— 1° On ne considère plus actuellement la macrogénitosomie comme due à un dysfonctionnement de l'épiphyse considérée comme glande à sécrétion interne.

Cependant, une tumeur de l'épiphyse peut donner le syndrome mais alors c'est par l'intermédiaire de compression ou de blocage de l'aqueduc de Sylvius.

— 2° On peut quelquefois incriminer des tumeurs de la corticosurrénale mais il ne s'agit plus de macrogénitosomie pure et la maturité sexuelle n'est qu'un élément du tableau.

— 3° Des tumeurs des gonades, et en particulier des tératomes peuvent être en cause.

— 4° Il peut y avoir à l'origine un simple dysfonctionnement de l'ovaire déclenché par des troubles hypophysaires.

— 5° Dans la plupart des cas, le *primum movens* des troubles qui entraînent le syndrome de macrogénitosomie

précoce semble résider dans l'atteinte anatomique ou fonctionnelle des centres mésodiencephaliques, en particulier des parois du troisième ventricule.

Cette atteinte souvent tumorale peut être simplement infectieuse. Elle agirait alors sur l'hypophyse, et par l'intermédiaire de cette dernière sur les gonades.

C'est cette théorie mixte neuroendocrinienne qui est adoptée à l'heure actuelle par la plupart des auteurs.

BIBLIOGRAPHIE

APERT. — Hypophyse et croissance de l'organisme. (*Revue française de Puériculture*, tome I, n° 9).

— La croissance. (*Bibliothèque de Philosophie scientifique*, Lebon, p. 159.)

— Dystrophie variée des capsules surrénales. (*Bul. méd.*, 21-12-1910.)

— La portion corticale des capsules surrénales en relation avec le cerveau et les glandes génitales. (*P.M.*, 1911.)

— *Bulletin Société Pédiatrie*, 20-1-1920, p. 501.

APERT et PORAK. — Tumeurs de l'épiphyse. (*Revue neurologique*, mars 1911.)

ARON. — Hypophyse et croissance de l'organisme. (*Revue française Puériculture*, septembre 1933.)

ASKANASY et BRAK. — Sexuelle Fruhreife bei einem Idiotin mit Hypoplasie der Zuhel. (Berlin, CCXXXIV, 1921.)

AUSSET. — Maturité sexuelle précoce chez un enfant de 4 ans. (*Echo médical du Nord*, 30 juin 1901.)

BAUDOUIN, LHERMITTE et LEREBOULET. — Un cas de pinéalome absence de macrogénitosomie, le problème de la cachexie épiphysaire. (*Soc. neur.*, Paris, 18-2-32.)

BINET. — La vie sexuelle de la femme. Expansion scientifique française.

BINET et ARNAUDET. — Soufre et croissance. (*P.M.* 25-7-31.)

- BOUSQUET. — Contribution à l'étude de la macrogénitosomie. (*Thèse*, Toulouse, 1938, n° 62.)
- BROCHET. — Syndrome épiphysaire. (*Thèse*, Lyon, 1921.)
- CALLIER. — Contribution à l'étude de la puberté précoce chez la femme. (*Thèse*, Nancy, 12 mai 1939.)
- CALVET. — L'Épiphyse. (*Masson*, 1937.)
- CAMUS et ROUSSY. — Les syndromes hypophysaires. (*Revue neurologique*, 1922.)
- CLEMENTE. — Contribution à l'étude de la glande pinéale chez l'homme et les animaux. (*Endocrinologia pathologica cost.*, janvier 1923, p. 44.)
- CLÉMENT, PUECH et Mlle DELON. — Macrogénitosomie et gliome (astrocytome) de la région opto-chiasmatique (*S.M.H.P.*, 9 octobre 1942.)
- CONTANTINESCU. — Macrogénitosomie et psychosc. (*Spital* 1942, p. 210.)
- DIDTICHN. — Les fonctions de l'hypophyse et de la glande pinéale. (*C.R. Ac. des Sciences*, 1907, p. 686.)
- DUPERIE et GEORGE. — *Journal médical Bordeaux*, 1-4-43, p. 127.
- DUTHOIT. — Un cas de puberté précoce. (*P.M.*, 10-4-26, p. 457.)
- FEIN. — Un cas de macrogénitosomie d'origine épiphysaire probable. (*P.M.*, 13 octobre 43.)
- FEYDIT MADELEINE. — (*Thèse*, Paris, 1935, n° 754.)
- FISHART ZELDOWICZ. — Macrogénitosomie précoce chez un enfant atteint d'encéphalopathie chronique diffuse. (*Soc. de Neurol.*, Varsovie, 30-6-38.)
- FOA. — Recherches sur les fonctions de la glande pinéale. (*Archives de Biologie*, Turin, mars 1914.)
- GALLAIS. — Le syndrome génito surrénal. (*Vigot*, Paris, 1912.)
- GALLEGO. — Macrogénitosomie. (*Thèse*, Paris, 1935, n° 739.)
- GARCIN, VARAY et HADGI DIMO. — Macrogénitosomie chez une fillette au cours d'une encéphalopathie infantile avec syndrome de Fœrster initial. (*P.M.*, 26-7-1939.)

- GLOBUS et SILBERT. — Les pinéalomes. (*Archives of Neurology and Psychiatry*, t. XXV, n° 5, mai 31, p. 937.)
- GOUGET. — Les fonctions de la glande pinéale. (*P.M.*, 1913.)
- GRANEL. — La glande pinéale. Anatomie comparée et fonctions. (*Gazette hebdomadaire des Sociétés médicales de Montpellier*, 1887, t. IX, p. 361.)
- HEIDE. — Tumeurs de l'épiphyse. (*Gazette des Hôpitaux*, 29 juillet 1913.)
- HEUGER, LHERMITTE, DE MARTEL et VOGT. — Un cas de macrogénitosomie lié à un épendymogliome de la région mamillo tubérale. (*Soc de Neurologie*, 4-6-31.)
- HEUGER et VOGT. — Macrogénitosomie. (*Société neurologique*, 5-12-29.)
- HOOFT, DIERICKZE et CIETERS. — Puberté précoce chez une enfant de 2 ans atteinte de tumeur des tubercules mamillaires gauches. (*Le Nourrisson*, janvier 44.)
- KRABBE. — Pineal and sexual development. (*Endocrinology*, 1923.)
— La glande pinéale de l'homme. (*Iconographie de la Salpêtrière*, 2, 1911.)
— Tumeurs de la glande pinéale. (*Réunion — Neuro — Ann.*, 1922.)
— Sclérose cérébrale et hydrocéphalie dans leurs rapports avec la puberté précoce. (*L'encéphale*, Paris, tome XVII, n° 5, 7, 8, juin — juillet — octobre 1922.)
— La glande pinéale en Endocrinologie. (Mai 1923.)
— Valeur réciproque des syndromes hypo et épiphysaires. (*Revue neurologique*, Paris, 1938, pp. 698 à 702.)
- KULIGOWSKI. — Macrogénitosomie. (*Soc. Neurol. Varsovie*, 27-4-33 ; in *R.N.*, 1933, II, p. 482.)
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Etude physiologique de la glande pinéale. Traité de physiologie normale et pathologique. (*Roger Binet*, t. IV.)
- LÉRI et LECONTE. — Un cas de macrogénitosomie chez une fillette. (*S.M.D.H.*, mai 1923.)
- LÉRI et FAGANI. — Calcification de la glande pinéale. (*S.M.D.H.*, 23 octobre 1925.)
- LEREBoullet. — L'épiphyse et le syndrome épiphysaire chez l'enfant (*Archive Médecine enfants.*, t. XXVI, novembre 23 ; *P.M.*, 19-1-24.)

- Les syndromes épiphysaires et hypophysaires en Clinique infantile. (2^e Conf. de Pé. de langue française, Paris, juillet 1922.)
- LEREBOULLET-MAILLET et BRIZARD. — Un cas de tumeur de l'épiphysse. (*Soc. de Péd.*, 19-4-21.)
- LESNÉ et MAILLET. — Un cas de macrogénitosomie précoce. (*Soc. de Pédiatrie*, 17-1-39 ; in *P.M.*, 15-3-39.)
- LHERMITTE. — Macrogénitosomie précoce. (*Soc. de Neurologie*, 31-3-38.)
— Etude clinique et anatomique de la macrogénitosomie. (*Soc. de Pédiatrie*, 20-12-38 ; in *P.M.*, 11-2-39.)
— Hallucination et narcolepsie dans un cas d'encéphalite. (*Soc. de Neurologie*, 6-1-38.)
- MILHIT et PAPAIOANNOU. — Un cas de maturité sexuelle chez un enfant de 15 mois. (*Bull. Soc. Ped.* Paris, tome 32, p. 148.)
- MONNIER, VINARD et ROUDINESCO. — A propos d'un cas de macrogénitosomie. (*S.M.H.P.*, 4-11-39, p. 117.)
- MORICARD et BIZE. — Mutation de réceptivité ovarienne et puberté précoce. (*Soc. gynécol. de Paris*, 5 janvier 1942.)
- MOURIQUAND-BERNHEIM et SÉDAITRIAN. — Puberté précoce chez deux Parkinsons postencéphalitiques. (*Soc. Méd. des hôp. de Lyon*, 23 avril 1929.)
- NICCOLAI. — Contribution clinique des syndromes épiphysaires et des fonctions endocrines. (*Revue critique de clinique médicale*, n^o 16 et 17, *R.N.*, 1917.)
- NOBÉCOURT. — Troubles de la nutrition et de la croissance. (*Clinique méd. inf.*, Masson, 1926.)
- PACCAUD. — Syndrome de Pelizzi. (*Thèse*, Paris, 1912.)
- PELIZZI. — *Revue italienne de névropathologie*, t. 3, 1910, pp. 193 et 250.)
- REITTERER. — Puberté et maturité sexuelle. (DOIN, 1925.)
- ROUDINESCO et LARROQUE. — *S.M.H.P.*, 5-2-43.
- SAINTON et BAILLIART. — Syndrome fruste de Reglinckhausen, macrogénitosomie et glaucome. (*Soc. opht. de Paris*, 20-2-32 ; *P.M.*, 26-3-32, p. 480.)

- SÉZARY. — Les tumeurs de la glande pinéale. (*G.D.H.*, 1914, pp. 1141-1205.)
- Pathologie de la glande pinéale. (*Nouveau Traité de Médecine*, Royer, Vidal, Teissier, Masson, Paris, 1925.)
- SERDUEOFF. — Hypergénitalisme et macrogénitosomie. (*Revue française Endocrinologie*, 1928, p. 378.)
- SERGET, RIBADEAU DUMAS et BABONNEIX. — Sympathique et glandes endocrines. (*Traité pathologie médicale et thérapeutique appliquée.*)
- SIEGMUND. — Puberté précoce par suite de prolifération chorioépithéliomateuse. (*Archives für gynäkologie*, t. CXIX/ n° 2, 9 mai 1932.)
- SOREL et SOREL-DÉJERINE. — Macrogénitosomie gynandre (*P.M.*, 12-6-35.)
- THOMAS et SCHAEFFER. — Macrogénitosomie précoce chez un enfant hydrocéphale sans néoplasme intracranien.) (*Soc. de Neurologie*, 5 novembre 1931, *R.N.*, 31, p. 395.)
- TOMASINO. — Contribution clinique à l'étude de la macrogénitosomie. (*Néopsychiatria*, mars-avril 36 ; *R.N.*, 1936, II, p. 433.)
- URECHIA et GROZA. — Un cas de syndrome épiphysaire. (*S.M.H.P.*, 24-4-31., p. 652.)

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	9
Observation	13
La macrogénitosomie précoce est-elle due à une lésion de l'épiphyse ?	23
La macrogénitosomie précoce dans les tumeurs de la surrénale	27
La macrogénitosomie est-elle due à une tumeur des glandes génitales ?	31
Théorie nerveuse de la macrogénitosomie	37
Conclusions	45
Bibliographie	47

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la Thèse ayant pour
titre :

Contribution à l'étude de la
Macrogénitosomie précoce
par Raymond CARBASSE

Je pense que la Faculté peut
en permettre l'impression.

Montpellier, le 25 Février 1944.

Le Professeur,
BOUDET.

Vu :

Montpellier, le 26 Février 1944

le Doyen :
GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Montpellier, le 27 Février 1944,

Le Recteur :
BOUSSAGOL.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

